

Aus der II. Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Basel
(Chefarzt: P. D. Dr. H. Ludwig)

Veränderungen im Elektrokardiogramm unter dem Einfluß von Herzglykosiden beim Gesunden

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Huldrych Koelbing

von Basel und Schinznach (Aargau)



1950

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. H. Staub.

Tag der Promotion: 8. Februar 1950



Einleitung.

Die Wirkung der Herzglykoside (Digitalisglykoside i. e. S. und Digitaloide) spiegelt sich bekanntlich in mannigfaltigen Veränderungen des Elektrokardiogramms (Ekg.) wider: Hemmung der Reizbildung im Sinusknoten und der atrio-ventriculären Leitung, Verkürzung der Kammer-Erregungsdauer — QT-Zeit —, Abflachung, Verstreichen und schließlich Umkehr der T-Welle mit Senkung der ST-Strecke, selten geringfügige Verlängerung der QRS-Dauer, heterotope Reizbildung. Uns interessieren hier *die bei relativ kleinen Dosen auftretenden Zeichen der Glykosidwirkung im Ekg.*, zu denen die Veränderungen der Kammer-Endschwankung und die QT-Verkürzung gehören; die Bradycardie, die ebenfalls nach geringen Glykosiddosen schon auftritt, rechnen wir nicht zu den Ekg.-Veränderungen im engeren Sinne; sie wird deshalb in unseren Untersuchungen nur am Rande berücksichtigt.

Unserer Arbeit liegt die folgende *Fragestellung* zugrunde:

1. Ergeben sich *Unterschiede in Ausmaß und zeitlichem Verlauf* (Auftreten, Erreichen des Maximums, Verschwinden) *der Ekg.-Veränderungen bei Verwendung verschiedenartiger Glykoside*? Um dies festzustellen, prüften wir einerseits Digitoxin (Digitaline Nativelle) peroral als Präparat von langsam eintretender Wirkung und großer Haftfestigkeit und andererseits k-Strophanthosid (Strophosid Sandoz)¹ intravenös als Glykosid von rasch eintretender Wirkung und geringer Haftfestigkeit.

2. Welche Unterschiede ergeben sich bei *verschiedener Dosierung eines Präparates*? Kann man aus dem Befund im Ekg. auf

¹ Der Firma Sandoz AG., Basel, danken wir bestens für die Überlassung der notwendigen Versuchsmengen ihrer Präparate.

die Höhe der gegebenen Dosis schließen? Für die Prüfung dieser Frage erwies sich das *Strophosid* als besser geeignet. Gemessen wurde in erster Linie die *Höhe der T-Welle*, deren Verminderung zu den konstantesten und auffälligsten Zeichen der Glykosidwirkung im Ekg. gehört, daneben aber auch *Pulsfrequenz*, *PQ-Dauer*, *QT-Dauer*. Wir arbeiteten mit *einzelnen Gaben von therapeutischen Glykosiddosen*.

3. Weiterhin stellte sich die Frage, inwiefern die unter dem Einfluß von Herzglykosiden auftretende Abflachung der T-Welle der T-Abflachung im sympathicotonen Ekg. gleichzusetzen ist. Um dies abzuklären, verglichen wir den Einfluß vegetativ-dämpfender Pharmaka auf die T-Welle an der mit Glykosid vorbehandelten und an der unbehandelten Versuchsperson. Wir benützten *Bellafolin* Sandoz, das die Belladonna-Gesamtalkaloide enthält, als Vagolyticum und *Dihydroergotamin* Sandoz als Sympathicolyticum.

4. Als Voraussetzung für die Wertung unserer Versuchsergebnisse mußten die *spontanen Variationen* der T-Höhe und der übrigen Kriterien geprüft werden. Es handelt sich um Variationen von Individuum zu Individuum wie um solche bei ein und derselben Person zu verschiedenen Zeitpunkten.

Aus der *Literatur* entnehmen wir, daß zahlreiche Forscher versucht haben, Gesetzmäßigkeiten in Auftreten und Ablauf der erwähnten Veränderungen und in ihrer Abhängigkeit von der gegebenen Glykosiddosis aufzudecken. Man hoffte, im Ekg. einen objektiven, direkten Maßstab für die «Digitalisierung» des menschlichen Herzens zu gewinnen.

Einige Autoren, wie *Holzmann* (gestützt auf Arbeiten von *Berliner* und *Schellong*), *Cheer* und *Dieuaide* (zit. nach *Geiger* u. Mitarb.), betrachten die *QT-Verkürzung* als das zuverlässigste «Frühzeichen der Digitaliswirkung». Die Mehrzahl der Untersucher hat sich aber an die Veränderungen der T-Welle gehalten, die sinnfälliger sind und sich scheinbar leichter beurteilen lassen als die frequenzabhängige QT-Dauer.

Pardee (1920) erblickte in der T-Abflachung ein Maß für die Resorptionsgeschwindigkeit der Digitaliskörper aus dem Verdauungskanal. Er verabreichte gesunden Versuchspersonen Tinct. digitalis in Mengen von ca. 0,12 ccm pro kg Körpergewicht, also ca. 8 ccm für einen 70 kg schweren Menschen, was ungefähr einem Milligramm Digitoxin entspricht. Die Abflachung der T-Welle trat regelmäßig nach zwei bis vier Stunden auf, erreichte ihr Maximum nach sechs bis sieben Stunden und hielt nach 24 Stunden unverändert an.

Bromer und *Blumgart* (1929) digitalisierten ihre Patienten bis zum Auftreten von T-Veränderungen und PQ-Verlängerung, wozu sie 11 bis 19 ccm

Tinct. digitalis innert 24 Stunden bis 7 Tagen verabreichen mußten (ca. 1,4 bis 2,4 mg Digitoxin entsprechend). Dann berechneten sie die tägliche Erhaltungsdosis aus derjenigen Digitalismenge, die zur Erreichung der gleichen Ekg.-Bilder nach einer Behandlungspause von mehreren Tagen gebraucht wurde. Sie kamen so auf 1,2 bis 1,7 ccm, im Mittel 1,4 ccm der Tinktur (0,175 mg Digitoxin) pro Tag. Auf Grund ihrer Untersuchungen geben diese Autoren an, daß eine Einzeldosis von Tinct. digitalis aus dem Darm in 16 bis 18 Stunden vollständig resorbiert sei. Die Eliminationsdauer nach voller Digitalisierung berechnen sie auf einen Monat.

Im Gegensatz zu diesen Autoren kam *Grünbaum* (1931) zum Schluß, daß es nicht möglich sei, mit Hilfe des Ekg. eine therapeutische Digitalisdosis für ein Individuum zu bestimmen. Deutliche T-Veränderungen erhielt er nach Verabreichung von 0,4 g Fol. digitalis täglich während 4 bis 5 Tagen, also mit einer Gesamtmenge von 1,6 bis 2,0 Fol. digitalis, was annähernd 2 bis 2,5 mg Digitoxin entspricht. Negative T-Wellen betrachtete er als Zeichen drohender Überdosierung.

Auch *Geiger*, *Blaney* und *Druckemiller* (1941), welche die Digitaliseffekte im Ekg. bei Gesunden und Herzkranken kontrollierten, ziehen den Schluß, «daß dem Ekg. kein praktischer Wert für die quantitative Schätzung der Digitalissättigung der Patienten zukommt». T-Abflachung und ST-Senkung gingen der verabfolgten Dosis nicht parallel und waren inkonstant, auch PR-Verlängerung und QT-Verkürzung erwiesen sich als unzuverlässige Kriterien.

Optimistischer urteilen *Gold*, *Kwit* und *Cattell* (1940). Sie stellen, bei Berücksichtigung bloß einer Ableitung, fest, daß bei verschiedenen Personen die T-Welle recht ausgesprochene Empfindlichkeitsunterschiede gegenüber Digitaliseinfluß zeigt, daß aber «bei den empfindlicheren Individuen Dosierungsunterschiede von ca. 30% leicht festgestellt werden können». 1946 empfiehlt *Gold* diesen Test aufs neue zur Bestimmung der Wirkungsstärke verschiedener Präparate am Menschen: Nach einer ersten Ekg.-Aufnahme läßt er die Versuchsperson die Probemenge eines Digitalispräparates per os einnehmen, nach 24 Stunden folgt das zweite Ekg. So sollen sich an empfindlichen Personen Unterschiede von 25% der Sättigungsdosis (digitalizing dose) feststellen lassen. (Für Digitoxin beträgt diese Dosis im Mittel 1,2 mg.) Die so bestimmte Wirkungsstärke verschiedener Präparate geht den durch Titration an der Katze gewonnenen Resultaten nicht parallel, worin die besondere Bedeutung der *Goldschen* Methode liegen würde. Demgegenüber hält *De Graff* (1946) daran fest, daß sich auf den Ekg.-Veränderungen keine brauchbare Methode aufbauen läßt, um die Wirkung der Digitalis-Körper auf das Myocard zu kontrollieren.

Interessant ist die Mitteilung von *Caniggia* und *Collini* (1949), wonach die rasche i.v. Injektion von 0,25 mg Ouabaine bei normalen Versuchspersonen innerhalb von 30 Minuten gewöhnlich Zunahme der T-Höhe oder aber keine T-Veränderung zur Folge hätte, während bei schwer Herzkranken T fast immer negativer würde.

Im Tierversuch mit Herzglykosiden zeigen sich prinzipiell die gleichen Ekg.-Veränderungen wie beim Menschen. In der Reihenfolge ihres Auftretens und in ihrem Ausmaß bieten die verschiedenen Störungen sehr wechselnde und verwirrende Bilder (Angaben bei *Lendle* 1935; ferner *Dearing*, *Barnes* und *Essex*, 1943, *Rothlin* und *Suter*, 1947). Es handelt sich fast durchwegs um Versuche an

Katzen, denen die Pharmaka in eine Vene infundiert wurden. *Rothlin* und *Suter* weisen darauf hin, daß bei dieser Methode die Vergiftung in sehr kurzer Zeit bis zum Tode des Tieres fortschreitet; eine allmähliche, gesetzmäßige Ausbildung der Ekg.-Veränderungen läßt sich daher von vornherein kaum erwarten. Auch bei subkutaner Injektion und dadurch verzögerter Resorption des Giftes (*Rothlin, Bircher* und *Suter*, 1947) blieben die Ekg.-Veränderungen mannigfaltig und uncharakteristisch. *Hadorn* und *Frey* fanden an gesunden Kaninchen mit Strophanthin in Dosen von 0,5 mg bis 1,0 mg durchwegs Frequenzabnahme und QT-Verkürzung; T-Abflachung und ST-Senkung traten häufig auf, unabhängig von der Dosierung.

Was den zeitlichen Ablauf der T-Abflachung betrifft, haben wir bereits die Angaben von *Pardee* und *Bromer* und *Blumgart* erwähnt, die sich im wesentlichen mit denen von *Aschenbrenner* (1937, zit. nach *Lepeschkin*) decken. Sie lassen sich dahin zusammenfassen, daß die T-Abflachung nach oraler Digitalis-Applikation in jedem Falle innerhalb 24 Stunden ihr Maximum erreicht, und daß sie im Verlauf von einigen Tagen bis zu fünf Wochen wieder verschwindet. Mit Strophanthin intravenös beobachtete *Watada* (1932, zit. nach *Lepeschkin*) nur flüchtige, innerhalb von zwei Stunden vorübergehende Effekte.

Zum Vergleich seien einige Daten von *Kumulationsversuchen* an der Katze nach *Okushima* (1922) und *van Esveld* (1931) wiedergegeben (Tabelle I):

TABELLE I.

Kumulationsversuche nach Okushima und van Esveld.

Von einer Vordosis, entsprechend der halben Dosis letalis, lassen sich in der Katze nachweisen:

	nach 1 Tag	2 T.	3 T.	5 T.	7 T.	10 T.	14 T.
Dig. purp. Infusum							
0,5/100	72%		67%	62%	43,4%	34,6%	19,8%
Tinctura	57,4%		70,8%	61,4%	43,8%	21,2%	25,6%
Digitoxin		88%	114% (!)				
Strophanthin	42%	18%					

Das Digitoxin, das auch für die Kumulationswirkung der Purpurea-Präparate verantwortlich ist, entfaltet demnach seine volle Wirkung in einzelnen Fällen erst im Verlauf einiger Tage nach der Verabreichung.

Da Veränderungen im *Tonus des vegetativen Nervensystems* sich ebenfalls in Zu- oder Abnahme der T-Höhe und Erhöhung oder Senkung der ST-Strecke widerspiegeln, stellt sich die Frage, ob die unter Einfluß von Herzglykosiden auftretende T-Abflachung und ST-Senkung auf Vagus- oder Sympathicus-Überwiegen zurückzuführen ist. *Wendt* (1941) deutete die ST-Depression nach Digitalis als Zeichen einer über den Vagus hervorgerufenen Umstellung des Herzstoffwechsels auf anaerobe Energieproduktion. Die Veränderungen der Endschwankung des Kammerkomplexes, die wir in ähnlicher Weise bei Anoxie des Myocards wie nach Digitalis finden, wären also wesensgleich. Die Vermittlung des Vagus bei ihrem Zustandekommen müssen wir aber ablehnen, seitdem *Nordenfelt* (1941) nachgewiesen hat, daß erhöhtem Vagotonus hohes T und ST entspricht, flaches T und niedriges ST aber überwiegendem Sympathicotonus. Schon *Pardee* hatte 1920, wohl auf Grund theoretischer Überlegungen, die An-

sicht geäußert, daß die T-Abflachung nach *Digitalis* wahrscheinlich ein Sympathicus-Effekt oder eine direkte Wirkung auf den Herzmuskel, jedenfalls aber kein Vagus-Effekt sei.

Daß die Höhe der T-Wellen bei ein und demselben Menschen auch spontan, wohl in Abhängigkeit vom neuro-vegetativen Tonus, schwanken kann, ist ebenfalls bekannt. *Vesa* (1939) hat bei 16 von 22 untersuchten, herzgesunden Personen regelmäßige, deutliche Schwankungen der T-Höhe im Laufe des Tages gefunden. Die Differenzen lagen in der Größenordnung von 0,1mV. Die T-Wellen zeigten Maxima früh um 7 Uhr und am Nachmittag und ein Minimum morgens um 9 Uhr. Die Kenntnis solcher *Spontan-* und speziell der *Tagesschwankungen* ist für jede Untersuchung, die sich mit der Höhe der T-Wellen befaßt, von Bedeutung.

In bezug auf die *Bradycardie* nach Herzglykosiden beschränken wir uns hier auf die Wiedergabe von zwei Beobachtungen: *Pardee* stellt fest, daß die Pulsverlangsamung nach oraler Digitalisgabe parallel zu der T-Abflachung auftrat, also nach 2 bis 4 Stunden, und ihr Maximum ebenfalls wie die T-Verminde- rung nach 6 bis 7 Stunden erreichte. Sie betrug bei normalem Sinusrhythmus 7 bis 16 Schläge pro Minute. *Nielsen* (1938) beobachtete eine Abnahme der Pulsfrequenz um 5 bis 8 Schläge in der Minute, 5 bis 10 Minuten nach g-Strophanthin intravenös.

Die gegebene Übersicht zeigt, daß unsere Kenntnisse von den elektrokardiographischen Veränderungen nach therapeutischen Glykosiddosen in manchem noch lückenhaft sind und sich zuweilen widersprechen. Zum Teil erklärt sich dies durch die sehr unterschiedlichen Bedingungen, unter denen die am Menschen gemachten Beobachtungen gewonnen wurden: Gesunde oder Patienten wurden untersucht, mehr oder weniger große Einzeldosen wurden gegeben oder eine fortlaufende Digitalisierung mit unterschiedlichen Dosen über verschieden lange Zeit durchgeführt. Die Ekg.-Veränderungen wurden in der Regel nur qualitativ beurteilt und die T-Höhe bloß abgeschätzt, nicht aber exakt ausgemessen. Durchwegs wurden die einzelnen Extremitäten-Ableitungen für sich betrachtet. Dabei kann sich aber gerade eine beginnende Veränderung der T-Höhe der Beobachtung entziehen, die bei minuziöser Messung und bei Berücksichtigung des T-Vektors bereits deutlich nachweisbar ist. Es erschien demnach aussichtsreich, die Veränderungen im Ekg. nach einzelnen, therapeutischen Gaben von Herzglykosiden mittels möglichst exakter Messung und Berechnung erneut zu prüfen.

Eigene Untersuchungen.

A. Zur Methodik (Auswertung der Ekg.).

Wir arbeiteten mit dem *Elmqvist*-Elektrokardiographen, Modell *Triplex*, der die drei Extremitäten-Ableitungen und eine beliebige Thorax-Ableitung gleichzeitig registriert. Die *Simultanschreibung* allein gestattet die exakte Messung der

einzelnen Zeitabschnitte, und sie ermöglicht für jeden beliebigen Zeitpunkt die Berechnung des elektrischen *Vektors* in seiner Projektion auf die Frontalebene aus den einzelnen Extremitäten-Ableitungen. Unsere Untersuchungen beziehen sich durchwegs auf den *T-Vektor*, den wir mit T_V bezeichnen. Vergrößerung oder Verminderung eines Ausschlages in einzelnen Extremitäten-Ableitungen kann durch bloße Drehung des in seinem Wert unveränderten T_V um die sagittale Körperachse bedingt sein; die Projektion des Vektors auf die Kanten des *Einthovenschen* Dreiecks wird dadurch verändert. Verwendung der T_V -Werte schaltet solch scheinbare, projektionsbedingte T-Veränderungen aus. (Wir konnten allerdings feststellen, daß in der Regel die T-Veränderungen in der Ableitung des größten Ausschlages die Veränderungen von T_V mit großer Genauigkeit wiedergaben. Genaue Messung der T-Höhen in der entsprechenden Ableitung dürfte also eine hinreichend exakte Beurteilung der wahren T-Schwankungen gestatten, vorausgesetzt, daß keine Verschiebungen im Zwerchfellstand auftreten wie zum Beispiel nach körperlicher Belastung.)

Für die Berechnung von T_V ergeben sich aus den trigonometrischen Beziehungen im *Einthovenschen* Dreieck die folgenden Gleichungen:

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{2 T_2 - T_1}{T_1 \sqrt{3}} = \frac{2 T_3 + T_1}{T_1 \sqrt{3}} = \frac{T_2 + T_3}{(T_2 - T_3) \sqrt{3}}$$

$$T_V = \frac{T_1}{\cos \alpha} = \frac{T_2}{\cos (\alpha - 60)} = \frac{T_3}{\cos (120 - \alpha)}$$

α ist der Winkel, den der Vektor mit der Horizontalen bildet.

Gemessen wurden je vier T-Wellen in Abl. 1 und 2. Aus den Durchschnittswerten wurde T_V (nach Umrechnung in mV mit Hilfe der in beiden Ableitungen mitgeschriebenen Eichzacke) berechnet. Um den Vergleich der Ergebnisse verschiedener Versuche überhaupt möglich zu machen, werden die T_V -Werte in *Prozenten des Ausgangswertes* (für die spontanen Tagesschwankungen in *Prozenten des individuellen Mittelwertes*) angegeben.

Genauigkeit der Methode. Die T-Wellen konnten wir auf $\pm 0,1$ mm genau ausmessen, die Eichzacken auf $\pm 0,2$ mm, was ca. 0,01 mV bzw. 0,02 mV entspricht. Alles in allem müssen wir die *Fehlerbreite für die Berechnung der einzelnen T_V -Werte* auf $\pm 5\%$ ansetzen. Unsere Kurven und Schlußfolgerungen basieren aber durchwegs auf dem Mittel aus je 3 bis 6 Einzelwerten (vgl. die verschiedenen Tabellen), was den Berechnungsfehler auf noch geringere Werte reduziert.

Obwohl wir jeweils die *Thorax-Ableitung* CR_4 mitschrieben, werden wir sie im weiteren nicht berücksichtigen. Wir stellten fest, daß sie im wesentlichen *gleichsinnige T-Veränderungen* zeigt, wie wir sie aus den Extremitäten-Ableitungen berechneten. Dies bestätigt, daß die gefundenen Veränderungen in der Größe von T_V eine reale Bedeutung haben und nicht bloß etwa durch eine Drehung des räumlichen T-Vektors um die Körper-Längsachse vorgetäuscht werden.

Die *Pulsfrequenz* wurde aus der RR-Distanz berechnet, die *PQ-Dauer* und die *QT-Dauer* wurden wie üblich bestimmt (vgl. *Holzmann*).

Die *Versuchsanordnungen* werden von Fall zu Fall im nächsten Abschnitt mitgeteilt, soweit sie nicht aus den Tabellen direkt abgelesen werden können.

Bei den Versuchspersonen handelt es sich um gesunde junge Männer von 22 bis 26 Jahren.

B. Ergebnisse.

1. Spontane Variationen (Tagesschwankungen) der T-Höhe, der Pulsfrequenz, der PQ-Dauer und der QT-Dauer (Tabelle II a, b).

Bei 5 Versuchspersonen wurden während einiger Tage je 2 bis 5 Ekg. zu verschiedenen Zeiten aufgenommen und T_V be-

TABELLE II a.

Spontane Schwankungen von T_V im Laufe des Tages.

	8 h		10 h		12 h		14 h		16 h		18 h		Individueller Mittelwert = 100%
	mV	%	mV	%	mV	%	mV	%	mV	%	mV	%	
VP 1, B. S.	0,61	106					0,69	120					0,575 mV
	0,55	96					0,59	103					
	0,49	85					0,52	90					
Mittel	0,55	96					0,60	104					
VP 2, H. S.			1,12	106					1,13	107			1,055 mV
			0,84	80					1,10	104			
			1,08	102					1,06	100			
Mittel			1,01	96					1,10	104			
VP 3, P. K.	0,41	91	0,50	111	0,47	104			0,45	100	0,51	113	0,45 mV
	0,48	107	0,42	93	0,47	104			0,39	87	0,44	98	
	0,40	89	0,49	109	0,42	93			0,42	93	0,53	118	
Mittel	0,43	96	0,47	104	0,45	100			0,42	93	0,49	109	
VP 5, U. L.	0,45	92					0,55	112			0,49	100	0,49 mV
	0,49	100			0,52	106	0,51	104			0,58	118	
	0,41	84					0,41	84			0,52	106	
Mittel	0,45	92					0,49	100			0,53	108	
VP 7, F. G.					0,41	98					0,33	79	0,42 mV
					0,40	95					0,34	81	
					0,46	110					0,38	90	
	0,36	86			0,44	105		0,46	110				
	0,37	88			0,48	114		0,41	98				
	0,40	95			0,48	114		0,55	131				
Mittel	0,38	90			0,445	106		0,47	112	0,35	83		
Mittel aus allen Untersuchungen	93		100		104		102		103		100		

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die individuellen Mittelwerte (letzte Kolonne).

rechnet (Tabelle II a). Aus sämtlichen Werten, die bei einer Person gefunden wurden, errechneten wir den *individuellen Mittelwert*. Auf ihn beziehen sich die in der Tabelle neben den mV-Werten aufgeführten Prozentzahlen. Es ergibt sich für den T-Vektor im unbeeinflussten Ruhe-Ekg. eines Individuums eine *Schwankungsbreite von $\pm 20\%$* ; vereinzelt finden sich sogar Abweichungen bis zu 30% des Mittelwertes.

Bei einzelnen Versuchspersonen läßt sich ein deutlicher *Tagesrhythmus der T-Schwankungen* erkennen, der jedoch nicht einheitlich verläuft und sich bei verschiedenen Personen geradezu entgegengesetzt verhalten kann (VP 3 und 7!). Man könnte erwarten, daß die T-Schwankungen im Laufe des Tages den Schwankungen der Pulsfrequenz parallel gehen sollten, nach der Faustregel «hohe Frequenz = Sympathicotonus = flaches T; niedrige Frequenz = Vagotonus = hohes T». Dies trifft aber nur teilweise zu. Für unsere weiteren Untersuchungen ist die Feststellung wichtig, daß *bei Verwendung der T_V -Werte von mehreren Personen* die im Verlaufe des Tages auftretenden Abweichungen *weniger als 10% des Mittelwertes* ausmachen. Größere Abweichungen können also auf andere Ursachen bezogen werden.

Die T_V -Werte im unbeeinflussten Ekg. fanden wir zwischen 0,23 mV und 1,13 mV (unter Einbeziehung der Ausgangswerte der späteren Untersuchungen). Glasser (1948) fand bei 193 sportlich gut trainierten Männern Grenzwerte von 0,12 mV und 0,70 mV, Holzmann gibt für T_2 als Maximum 1,00 mV an, Lepeschkin 1,25 mV. Wir können also auch unsere höchsten T_V -Werte noch als normal betrachten.

TABELLE II b.

Abweichung der QT-Dauer vom Sollwert nach Holzmann und Hegglin im unbeeinflussten Ruhe-Ekg.

	Anzahl Ekg.	Abweichung vom Sollwert (sec)	
		Mittel	Maxima
VP 1, B. S.	6	+ 0,015	+ 0,03 / — 0,01
VP 2, H. S.	6	+ 0,007	+ 0,02 / — 0,01
VP 3, P. K.	15	+ 0,013	+ 0,03 / — 0,03
VP 5, U. L.	10	+ 0,015	+ 0,04 / — 0,02
VP 7, F. G.	15	+ 0,014	+ 0,04 / — 0,01

Mittel aus allen 52 Aufn.: + 0,013.

Ausgangswerte von 34 Digitoxin- und Strophosid-Versuchen (Ekg. vor Verabreichung des Pharmakons):

Mittel + 0,010, Maxima + 0,04 / — 0,03.

Zusammen aus 86 Ekg.: Mittlere Abweichung der QT-Dauer vom Sollwert: + 0,012 sec.

Die *Ruhe-Frequenz* des Herzens kann beim gleichen Individuum ebenfalls recht erhebliche Differenzen (*20 und mehr Schläge pro Minute*) aufweisen. Die Abweichungen von den individuellen Mittelwerten betragen aber *weniger als 5 Schläge pro Minute*, wenn die *Ergebnisse von verschiedenen Personen zusammen berücksichtigt werden*.

Die *PQ-Dauer* kann beim gleichen Menschen *um 0,01—0,03 sec variieren*, ohne daß ein Zusammenhang mit anderen Veränderungen, wie Frequenzschwankungen, erkennbar wäre. Tab. II b zeigt, daß die *QT-Dauer* durchwegs im Normalbereich nach *Holzmann und Hegglin* liegt:

$$QT\text{-Dauer} = 0,39 \sqrt{RR\text{-Dauer}} (\pm 0,04 \text{ sec}).$$

Die *Abweichung vom Sollwert* ist dabei für ein und dieselbe Person keineswegs konstant; sie zeigt vielmehr in verschiedenen Aufnahmen oft beträchtliche Unterschiede. Durchschnittlich liegen unsere Werte um 0,012 sec über dem Sollwert.

2. Veränderungen der T-Höhe unter Digitoxin und Strophosid (Tabellen III a, IV a, V, Figuren 1 und 2).

Dosierung. Unsere Resultate erhielten wir mit *Einzeldosen von 1,0 mg Digitoxin per os, 0,5 mg und 1,0 mg Strophosid i.v.* Diese Glykosidmengen, die beim Gesunden zur Erreichung eines meßbaren Effektes im Ekg. notwendig sind, dürfen als therapeutische Dosen angesehen werden; dem kranken Herzen sollten sie freilich nur in Fraktionen, über einen gewissen Zeitraum hin verteilt, zugeführt werden. *Movitt* (1946) gibt als Sättigungsdosis für ein insuffizientes Herz 1,0 mg bis 1,25 mg Digitoxin an, die Firma *Laboratoire Nativelle* empfiehlt bis zu 2 oder 3 mg, verteilt über eine Woche. Für Strophanthin galt ursprünglich 1,0 mg als therapeutische Normaldosis; diese Dosierung wurde kürzlich wieder von *W. Evans, P. Dick und B. Evans* (1948) bei einigen Patienten zur raschen Glykosidsättigung des Herzens angewandt. *Movitt* nennt als Norm 0,5 mg bis 0,75 mg k-Strophanthin, injiziert in zwei Dosen innerhalb 6 Stunden. — Die in der Einleitung zitierten Autoren arbeiteten meist mit Digitalismengen, die 1 mg Digitoxin oder mehr entsprachen.

Geringere Dosen als die angegebenen erwiesen sich als ungeeignet. *0,5 mg Digitoxin p.o.* hatte keine im Ekg. erkennbare Wirkung (2 Versuche, Ekg.-Kontrolle nach 24, 48, 72 Stunden). *0,25 mg Strophosid i.v.* verursachte nach 1½ Stunden eine Pulsverlangsamung von 8 Schlägen pro Minute (Mittel aus 3 Ver-

suchen: Tab. IV b), innerhalb von 6 Stunden aber weder T-Abflachung noch QT-Verkürzung. Bei 2 weiteren Versuchen mit derselben Dosis, jedoch bei einer Beobachtungsdauer von 3 Tagen, fand sich im einen Falle keine T-Abflachung, im andern Falle eine T-Abflachung von gleichem Ausmaß und mit gleichartigem zeitlichem Verlauf wie unter höheren Dosen (Tab. V).

Verträglichkeit. Subjektiv verspürten die Versuchspersonen von den verabreichten Glykosiden keine Wirkung und keine Beschwerden, mit einer einzigen *Ausnahme*:

VP 7, F. G., 24-jähriger, kreislaufgesunder Student, hatte um 18 Uhr 1,0 mg *Digitoxin* eingenommen. Nachts um 2 Uhr, also 8 Stunden später, erwachte er mit Übelkeit und Tachycardie und kollabierte, als er sich vom Bett erhob. Am nächsten Vormittag um 10 Uhr, 16 Stunden nach Einnahme des Medikamentes, wurde ein Ekg. aufgenommen: PQ, QRS, QT praktisch unverändert gegenüber dem Vorabend, *T stark abgeflacht* ($T_V = 0,08$ mV gegenüber 0,38 mV vor *Digitoxin*, also *Abnahme auf 21% des Ausgangswertes*), ST in Abl. 2 und 3 deutlich gesenkt, Frequenz 75 (vorher 66), regelmäßiger Sinus-Rhythmus, P hoch ($P_2 = 0,15$ mV, vorher 0,11 mV). Neben der sehr starken T-Abflachung, die im wesentlichen gewiß toxisch bedingt ist, trägt dieses Ekg. sympathicotone Züge, was wir wohl als Ausdruck einer Gegenregulation gegen den digitalisbedingten Vagotonus zu deuten haben. Subjektiv fühlte sich die Versuchsperson um diese Zeit bereits wieder wohl. Wie aus Tab. III a zu ersehen, wird das weitere Verhalten der T-Welle von dieser toxischen Phase nicht mehr beeinflußt; wir finden ein ausgesprochenes Maximum der normalen, digitalisbedingten T-Abflachung am dritten Tag nach Einnahme mit 0,22 mV = 58% des Ausgangswertes. Daß die frühe, im Zusammenhang mit toxischen Symptomen aufgetretene T-Abflachung dieses Versuches mit dem normalen Ablauf der T-Veränderung nach therapeutischen Einzeldosen nichts zu tun hat, geht auch daraus hervor, daß in 2 Kontrollversuchen bei anderen Personen die T-Abflachung nach 18 Stunden noch nicht so weit fortgeschritten war wie nach 24 Stunden.

Um *Kumulationserscheinungen* zu vermeiden, wurde die gleiche Person für neue Versuche frühestens eine Woche nach Strophosid und erst mehrere Monate nach *Digitoxin* wieder zugezogen.

Bei den *Digitoxin*-Versuchen wurden alle Ekg. zu derjenigen Tageszeit aufgenommen, zu welcher das Mittel gegeben worden war. Strophosid wurde immer am Vormittag injiziert. Auf diese Weise ist die Verwischung der Resultate durch die Tagesschwankungen der T-Höhe so gering wie möglich gehalten worden.

Die *Abflachung der T-Welle* ist, wie aus den Tab. IIIa, IVa und V hervorgeht, ein *regelmäßiger* Effekt der Verabreichung von Herzglykosiden in therapeutischen Dosen an gesunde Versuchspersonen. Sie ist in allen unseren Versuchen mit 0,5 mg und 1,0

mg Strophosid und mit 1,0 mg Digitoxin deutlich nachweisbar. Ausmaß und zeitlicher Verlauf der T-Abflachung sind beträchtlichen Schwankungen unterworfen. *Durchschnittlich sinkt T_V nach 0,5 mg Strophosid auf 70% des Ausgangswertes, nach 1,0 mg Strophosid auf 67% und nach 1,0 mg Digitoxin auf 60%*

TABELLE III a.

Veränderung von T_V nach Digitoxin, 1,0 mg p. o.

	vor Dig.	nach Digitoxin		3 T.	4 T.	5 T.	6 T.	7 T.	8 T.	9 T.
		1 Tag	2 T.							
	mV	mV %	mV %	mV %	mV %	mV %	mV %	mV %	mV %	mV %
P 2, H. S.	0,92	0,84 91	0,50 54	0,70 76		0,59 64			0,82 89	
P 3, P. K.	0,38	0,28 74	0,29 76	0,28 74	0,25 66			0,35 92		0,33 87
P 5, U. L. a)	0,55		0,33 60	0,43 78	0,40 73			0,45 82	0,47 85	
b)	0,46	0,34 74	0,33 72	0,37 80			0,28 61		0,33 72	
P 6, H. K.	0,24	0,15 62	0,16 67	0,16 67	0,24 100			0,20 83	0,28 112	
P 7, F. G.	0,38	0,26 68	0,28 73	0,22 58	0,30 79			0,29 76	0,33 87	
Mittel	100%	74	67	72	76(4-5 T.)		79(6-7 T.)		89(8-9 T.)	

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Ausgangswerte von T_V «vor Dig.».

Die niedrigsten T_V -Werte eines jeden Versuches sind *kursiv* gedruckt. Mittel dieser T_V -Minima: 60% des Ausgangswertes.

Die Ekg. wurden im gleichen Versuch immer zu derselben Tageszeit aufgenommen.

TABELLE III b.

Verhalten der Pulsfrequenz und der QT-Dauer nach Digitoxin, 1,0 mg p.o.

(Mittel aus 6 einzelnen Versuchen, entsprechend Tab. III a.)

	vor Dig.	nach Digitoxin		3 T.	4-5 T.	6-7 T.	8-9 T.
		1 Tag	2 T.				
Frequenz	62,5	58	65	63	61	61	61
ΔQT	+0,015	-0,010	+0,005	-0,003	+0,002	+0,008	+0,006

ΔQT = Abweichung der QT-Dauer vom Sollwert nach Holzmann und Hegglin in Sek.

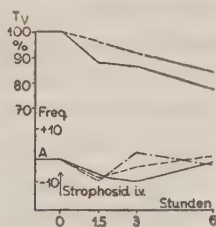


Fig. 1.

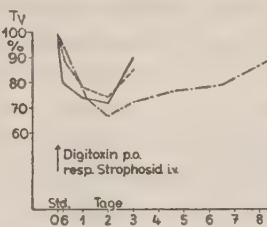


Fig. 2.

Fig. 1. Veränderung der T-Höhe und der Pulsfrequenz nach Strophosid i.v. (Mittelwerte) - - - - - 0,25 mg, - - - - - 0,5 mg, ——— 1,0 mg, A = Ausgangswert der Frequenz.

Fig. 2. Veränderung der T-Höhe nach Digitoxin p.o. und Strophosid i.v. (Mittelwerte) - - - - - Digitoxin, 1,0 mg p.o., - - - - - Strophosid, 0,5 mg i.v., ——— Strophosid, 1,0 mg i.v.

(Mittel der T_V -Minima). Die T_V -Minima werden nach Strophosid in 6 bis 48 Stunden erreicht, nach Digitoxin in 1 bis 6 Tagen. Es überrascht, daß sowohl nach Strophosid wie nach Digitoxin die niedrigste T -Höhe im Mittel erst nach 48 Stunden erreicht wird. In diesem Zeitpunkt beträgt die mittlere T_V -Höhe nach 0,5 mg Strophosid 74%, nach 1,0 mg Strophosid 72% und nach 1,0 mg Digitoxin 67% des Ausgangswertes. Diese Unterschiede

TABELLE IV a.

Veränderung von T_V innerhalb von 6 Stunden nach Strophosid
0,5 mg und 1,0 mg i.v.

	vor St.	nach Strophosid		3 h		6 h	
	mV	$1\frac{1}{2}$ h	%	mV	%	mV	%
<i>0,5 mg</i>							
VP 1, B. S.	0,53	0,50	94	0,53	100	0,45	85
VP 2, H. S.	0,80	0,84	105	0,72	90	0,73	91
VP 3, P. K. a)	0,60	0,47	78	0,49	82	0,42	70
b)	0,63			0,51	81	0,50	79
VP 4, A. L.	0,38	0,38	100	0,39	102	0,36	95
Mittel	100%		96		91		84
<i>1,0 mg</i>							
VP 1, B. S.	0,46	0,39	85	0,36	78	0,37	80
VP 2, H. S.	0,77	0,68	88			0,65	84
VP 3, P. K.	0,38	0,35	92	0,37	97	0,23	61
VP 5, U. L.	0,49			0,40	82	0,41	84
Mittel	100%		88		86		77

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Ausgangswerte von T_V «vor St.».

TABELLE IV b.

Verhalten der Pulsfrequenz und der QT-Dauer nach Strophosid,
0,25 mg, 0,5 mg und 1,0 mg i.v.

(Mittel aus mehreren einzelnen Versuchen: 0,25 mg 3 V., 0,5 mg und 1,0 mg entsprechend Tab. IV a.)

		vor St.	nach Strophosid	3 h	6 h
			$1\frac{1}{2}$ h		
Δ QT	0,25 mg	+ 0,020	+ 0,013	+ 0,027	+ 0,010
	0,5 mg	+ 0,014	+ 0,005	+ 0,004	+ 0,008
	1,0 mg	+ 0,008	— 0,027	— 0,040	— 0,007
Frequenz	0,25 mg	55	47	57	53
	0,5 mg	55	48	52	56
	1,0 mg	58	51	49	57

Δ QT = Abweichung der QT-Dauer vom Sollwert nach Holzmann und Hegglin in Sek.

TABELLE V.

Veränderung von T_V innerhalb von 72 Stunden nach Strophosid,
0,25 mg, 0,5 mg und 1,0 mg i.v.

	vor St. mV	nach Strophosid							
		6 h		24 h		48 h		72 h	
		mV	%	mV	%	mV	%	mV	%
<i>0,25 mg</i>									
VP 3, P. K.	0,53			0,37	70	0,42	79	0,43	81
VP 5, U. L.	0,46			0,47	102	0,43	96	0,43	96
<i>0,5 mg</i>									
VP 1, B. S.	0,68	0,61	90	0,49	72				
VP 2, H. S.	0,76	0,54	71	0,62	82	0,74	97	0,66	87
VP 3, P. K.	0,52	0,43	83	0,38	73	0,38	73	0,43	83
VP 4, A. L.	0,27	0,22	81	0,24	89	0,17	63	0,24	89
VP 5, U. L.	0,46	0,46	100	0,35	76	0,32	70	0,38	83
VP 6, H. K.	0,23	0,24	104	0,18	78	0,16	69		
Mittel	100%		88		78		74		85,5
<i>1,0 mg</i>									
VP 1, B. S.	0,67	0,57	85	0,55	82	0,59	88		
VP 2, H. S.	0,71	0,58	82	0,48	68	0,56	79	0,57	80
VP 3, P. K.	0,43	0,33	77	0,35	81	0,30	70	0,47	109
VP 4, A. L.	0,27	0,19	70	0,23	85	0,22	81	0,29	107
VP 5, U. L.	0,47	0,45	96	0,31	66	0,27	57	0,32	68
VP 6, H. K.	0,32	0,23	72	0,19	60	0,18	56	0,27	85
Mittel	100%		80		74		72		90

Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Ausgangswerte von T_V «vor St.».

Die niedrigsten T_V -Werte eines jeden Versuches sind *kursiv* gedruckt. Mittel dieser T_V -Minima: nach 0,5 mg Strophosid 70% des Ausgangswertes, nach 1,0 mg Strophosid 67% des Ausgangswertes.

sind statistisch nicht signifikant, so wenig wie diejenigen der unabhängig von der Zeit berechneten T_V -Minima (siehe oben); die T-Abflachung ist also im wesentlichen gleich stark ausgeprägt, ob man Digitoxin oder Strophosid verwendet, und ob man von Strophosid 0,5 mg oder 1,0 mg injiziert.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen Digitoxin- und Strophosidwirkung läßt sich im Verschwinden der T-Abflachung feststellen: Nach Strophosid nähert sich T_V bereits am dritten Tage wieder dem Ausgangswert, während im Digitoxin-Versuch die T-Höhe noch nach sieben Tagen deutlich vermindert ist.

Ein Unterschied zwischen 0,5 mg und 1,0 mg Strophosid zeigt sich höchstens in den ersten Stunden, wo die höhere Dosis ein rascheres Abfallen des T_V -Wertes zu verursachen scheint: 6 Stunden nach 0,5 mg mißt T_V (im Mittel aus allen 11 Versuchen der

Tab. IVa und V) 86% des Ausgangswertes, nach 1,0 mg (10 Versuche) 79%. Die Differenz ist aber statistisch nicht gesichert.

3. *Verhalten der Pulsfrequenz, der PQ-Dauer und der QT-Dauer unter Digitoxin und Strophosid* (Tab. III b und IV b, Figur 1).

Die *Pulsfrequenz* ist nur in den ersten Stunden nach Strophosid deutlich verlangsamt (um 7 bis 9 Schläge pro Minute), und zwar schon bei einer Dosis von 0,25 mg. Das Maximum der Verlangsamung ist bei 0,25 mg und bei 0,5 mg nach 1½ Stunden erreicht oder schon überschritten, was bei unserer Versuchsanordnung nicht entschieden werden kann. Ob bei 1,0 mg das Frequenz-Minimum tatsächlich erst später erreicht wird, muß bei der kleinen Zahl unserer Versuche ebenfalls offengelassen werden. Im Gegensatz zur T-Abflachung ist die Bradycardie, gleich wie die QT-Verkürzung (siehe unten), ein rasch auftretendes und flüchtiges Zeichen der Digitaliswirkung. Sie kommt daher bei unseren Digitoxin-Versuchen kaum zum Ausdruck: 24 Stunden nach 1,0 mg Digitoxin beträgt die Verminderung nur (noch?) 4½ Schläge pro Minute.

Die *PQ-Dauer* zeigt in unseren Versuchen, abgesehen von den schon spontan vorkommenden, geringfügigen Schwankungen (vgl. S. 87) keine Veränderungen.

Die *QT-Dauer* ist weniger leicht zu beeinflussen als die T-Höhe. Im *einzelnen Versuch* hat eine QT-Verkürzung nur dann eine über das Zufällige hinausgehende Bedeutung, wenn die QT-Dauer mehr als 0,04 sec — die normale Schwankungsbreite — vom Sollwert (S) abweicht (S. 87; Tab. II b). Eine solche Verkürzung beobachteten wir nach Digitoxin nur einmal unter 6 Versuchen (S — 0,05 sec, 24 Stunden nach 1,0 mg Digitoxin), mit 1,0 mg Strophosid hingegen binnen 3 Stunden bei 2 von den 3 Versuchspersonen, die nach dieser Zeit kontrolliert wurden.

Wenn wir die *Mittelwerte* der QT-Abweichung vom Sollwert berücksichtigen, so können wir eine *Verkürzung der QT-Dauer um 0,02 sec gegenüber dem Ausgangswert* (der ja in unseren Versuchen in der Regel über dem Sollwert lag) als Zeichen der Glykosidwirkung ansehen. Verkürzung in diesem Ausmaß liegt vor:

a) 24 Stunden nach 1,0 mg Digitoxin, von $S + 0,015$ sec auf $S - 0,01$ sec um 0,025 sec.

b) 3 Stunden nach 1,0 mg Strophosid, von $S + 0,008$ sec auf $S - 0,04$ sec um 0,048 sec.

Wie die Bradycardie, so erreicht auch die QT-Verkürzung ihr Maximum wesentlich früher als die T-Abflachung; das ist wahrscheinlich der Grund dafür, daß sie bei unsern Untersuchungen nur in den kurzfristigen Strophosid-Versuchen deutlich in Erscheinung tritt. Schwächere Dosen als 1,0 mg Digitoxin oder Strophosid haben keinen Effekt.

Die *Empfindlichkeit der verschiedenen Kriterien* der Digitaliswirkung im Ekg. beim Gesunden können wir, entsprechend ihrem Auftreten nach verschieden hohen Strophosiddosen, in der folgenden Weise zusammenfassend darstellen:

	Strophosid		
	0,25 mg	0,5 mg	1,0 mg
Bradycardie	+	+	+
T-Abflachung	±	+	+
QT-Verkürzung	—	—	+

Am empfindlichsten reagiert die Pulsfrequenz, dann folgt die Abflachung der T-Welle; erst bei höherer Dosierung kommt es zu QT-Verkürzung, und die PQ-Dauer schließlich dürfte wohl überhaupt erst bei toxischer Dosierung beeinflußt werden.

4. Glykosid-bedingte T-Abflachung und vegetatives Nervensystem.

Die T-Abflachung unter dem Einfluß von Herzglykosiden könnte auf zwei Arten mit dem vegetativen Nervensystem zusammenhängen:

a) Die T-Abflachung könnte durch erhöhten Sympathicotonus bedingt sein. In diesem Falle müßte sie sich durch ein Sympathicolyticum wie *Dihydroergotamin* aufheben lassen — genau gesagt: die T-Erhöhung nach Dihydroergotamin müßte beim «digitalisierten» Herzen stärker ausfallen als beim unbeeinflussten.

b) Die T-Abflachung könnte als Resultante einer T-erhöhenden Vaguswirkung und einer stärkeren, T-abflachenden, direkten Glykosidwirkung zustande kommen. Diese Möglichkeit erscheint bei der bekannten vagotropen Wirkung der Digitaliskörper als die wahrscheinlichere. Es müßte dann nach Applikation eines Vagolyticums wie *Bellafolin* die T-erhöhende Komponente des Glykosid-Effektes verschwinden; die Abnahme der T-Höhe nach Bellafolin müßte beim «digitalisierten» Herzen ein größeres Ausmaß erreichen als im Kontrollversuch.

Unsere Versuche ergeben aber, daß die T-Veränderungen nach Dihydroergotamin und nach Bellafolin im Ekg. des unbeeinfluß-

ten wie des glykosidbehandelten Herzens gleich groß sind (Abb. 3). Mit größter Wahrscheinlichkeit ist demnach die T-Abflachung nach Herzglykosiden der Ausdruck einer *direkten Wirkung* dieser Pharmaka auf die Erregbarkeit des Myocards, die nicht über das vegetative Nervensystem geht.

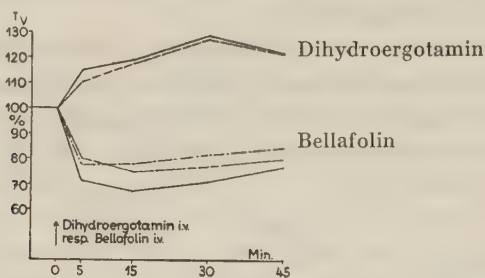


Fig. 3. Veränderung der T-Höhe nach Dihydroergotamin und Bellafofin i. v. mit und ohne vorangehende Strophosid- oder Digitoxin-Verabreichung.
 ————— Leerversuche (4 mit DHE, 6 mit Bellafofin).
 - - - - - Versuche unter Strophosid i. v. 0,5 mg (6 mit Bellafofin).
 Versuche unter Digitoxin p. o./Stroph. i. v. 1,0 mg (4 mit DHE, 6 mit Bellafofin).

Die Versuche mit Dihydroergotamin und Bellafofin wurden jeweils 6 Stunden nach der Strophosid-Injektion und 24 oder 48 Stunden nach der peroralen Digitoxin-Gabe durchgeführt, in einem Zeitpunkt also, wo die T-Abflachung bereits deutlich ausgeprägt ist, wenn sie auch ihr Maximum noch nicht erreicht hat. Es besteht kein großer Unterschied im Ausmaß der T-Abflachung 6 Stunden nach 1,0 mg Strophosid und 24 Stunden nach 1,0 mg Digitoxin; für unsere Untersuchungen mit vegetativen Pharmaka können diese beiden Situationen einander gleichgesetzt werden. Der T_V -Wert im entsprechenden Zeitpunkt, unmittelbar vor der intravenösen Injektion des Bellafolins oder Dihydroergotamins, gilt als Ausgangswert ($\equiv 100\%$) für diese Versuche.

Auf die Wiedergabe der *Frequenz-Veränderungen* verzichten wir, da im Zeitpunkt dieser Versuche die Digitalis-Bradycardie jeweils kaum mehr nachweisbar war. Unterschiede gegenüber den Leerversuchen mit den vegetativen Pharmaka waren also nicht zu erwarten und traten auch nicht ein; wir beobachteten regelmäßig Pulsverlangsamung nach Dihydroergotamin und Pulsbeschleunigung nach Bellafofin.

Diskussion der Ergebnisse.

Sämtliche Kriterien für die Wirkung von Herzglykosiden in therapeutischen Dosen im Ekg. des gesunden Menschen — Puls-

frequenz, T-Höhe, QT-Dauer — zeigen eine beträchtliche *spon-tane Variabilität*, sowohl von Individuum zu Individuum als auch bei ein und derselben Person. Exakte Meßmethodik und Verwendung der *Mittelwerte* aus mehreren Einzelversuchen gleicher Art ermöglichen es aber doch, einigermaßen zuverlässige Aufschlüsse über die glykosidbedingten Veränderungen zu gewinnen.

Die *Bradycardie* erscheint in unseren Untersuchungen als das empfindlichste unter den elektrokardiographisch feststellbaren Zeichen der Glykosidwirkung. Sie in ihrem ganzen zeitlichen Verlauf zu verfolgen, war nicht unsere Absicht; so sind unsere Angaben zu diesem Gegenstand fragmentarisch und bieten kaum etwas Neues.

Von den Ekg.-Veränderungen im engeren Sinne ist die *T-Abflachung* das *zuverlässigste und empfindlichste Zeichen der Glykosidwirkung*. Die *QT-Verkürzung* ist ein *weniger empfindliches Kriterium, weniger konstant und — wie die Bradycardie — wesentlich flüchtiger*.

Daß das *Ausmaß der T-Abflachung* der verabreichten Glykossiddosis parallel geht, haben wir nie beobachtet. Wenn in unseren Versuchen eine Verminderung der T-Höhe auftrat, erreichte diese in allen Versuchsreihen (0,5 mg und 1,0 mg Strophosid, 1,0 mg Digitoxin), also unabhängig von der Dosis, im Durchschnitt 30 bis 40%, d. h. die T-Höhe betrug im Moment der stärksten Abflachung im Mittel immer noch 60—70% des Ausgangswertes. Auch in dem einzelnen Fall, der schon auf 0,25 mg Strophosid ansprach, sank T_v auf 70% des Ausgangswertes. Andererseits beobachteten wir nie ein Absinken der T-Höhe auf weniger als 50% des Ausgangswertes, wenn wir von jenem einzigen Falle absehen (siehe Seite 88), wo 1 mg Digitoxin ausgesprochene toxische Erscheinungen verursachte, die mit einer enormen T-Abflachung einhergingen ($T_v = 21\%$ des Ausgangswertes 8 Stunden nach dem Höhepunkt der Vergiftung). Wir können also unsere Beobachtung so formulieren, daß *beim Gesunden therapeutische Dosen von Herzglykosiden im Ekg. eine Verminderung der T-Höhe verursachen, die unabhängig von der Größe der Dosis 20 bis 50%, durchschnittlich 30 bis 40% ausmacht*. Stärkere T-Abflachung ist wahrscheinlich nur mit toxisch wirkenden Dosen zu erreichen.

Während bei verschiedenartigen Glykosiden wie Digitoxin und k-Strophanthosid das *Ausmaß der T-Abflachung* keinen Unterschied zeigt, geht die *Dauer der Veränderung der unterschiedlichen Haftfestigkeit parallel*. Voraussetzung für die T-Abflachung ist wohl die Bindung der Glykoside an die Herzmuskelzel-

len. Allerdings geht sie nicht der Resorption der Substanzen aus dem Verdauungstrakt bzw. dem Blutstrom parallel; sie hinkt ihr vielmehr mit ihrem spät erreichten Maximum — 48 Stunden sowohl nach Digitoxin p.o. wie nach Strophosid i.v. — stark hintennach. Das langsame Zurückgehen der T-Veränderung nach Digitoxin steht in bemerkenswerter Übereinstimmung mit der langsamen Elimination dieses Glykosids, wie sie sich in den Kumulationsversuchen an der Katze zeigt (Tab. I nach *Okushima* und *van Esveld*). Schwer zu erklären ist jedoch unser Befund, wonach auch bei dem rasch eliminierten Strophosid das Maximum der T-Abflachung erst nach 2 Tagen erreicht wird. Es ist denkbar, daß das k-Strophanthosid im Herzen doch nicht so rasch abgebaut wird, wie man es sich vorzustellen pflegt, oder aber daß die Veränderung der Erregbarkeit das Vorhandensein der Substanz im Myocard überdauert.

Die T-Abflachung unter dem Einfluß von Herzglykosiden wird mit größter Wahrscheinlichkeit durch eine *direkte Wirkung der Glykoside auf das Myocard, unabhängig vom vegetativen Nervensystem*, hervorgerufen. Wir sehen darin einen neuen Beleg für die Tatsache, daß T-Abflachung (und ST-Senkung) bloß der Ausdruck von veränderten Erregungsverhältnissen im Herzmuskel sind, die auf ganz verschiedenen, voneinander unabhängigen Ursachen beruhen können: Sympathicotonus, Stoffwechselstörungen wie Anoxie oder Hypoglykämie, Vitaminmangel (B_1 ; nach *Rachmilewitz* und *Braun*, 1944, auch Nicotylamid), Einwirkung von Herzglykosiden, toxische Effekte verschiedenster Art.

Zusammenfassung.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen sind die Veränderungen im Ekg., die beim Gesunden durch Herzglykoside in therapeutischen Einzeldosen hervorgerufen werden. Die in Frage kommenden Kriterien zeigen beträchtliche *spontane Schwankungen*, sowohl von Individuum zu Individuum als auch bei der gleichen Person zu verschiedenen Zeitpunkten. Unsere Ergebnisse stützen sich daher durchwegs auf *Mittelwerte* aus 3 bis 6 gleichartigen Einzelversuchen.

Die *Pulsfrequenz* ist das empfindlichste Kriterium der Glykosidwirkung, ihre *Abnahme* ist aber flüchtig. Die Verlangsamung beträgt nach Strophosid i.v. 7 bis 9 Schläge pro Minute in den ersten $1\frac{1}{2}$ bis 3 Stunden, unabhängig von der Dosierung (innerhalb eines Bereiches von 0,25 mg bis 1,0 mg). 24 Stunden nach 1,0 mg Digitoxin p.o. ist sie kaum mehr nachweisbar.

Die *T-Abflachung* ist das zuverlässigste der elektrokardiographischen Zeichen der Glykosidwirkung im engeren Sinne. Berücksichtigt wird ausschließlich der in der Frontalebene liegende *T-Vektor* (T_V), der aus zwei Extremitäten-Ableitungen errechnet wird. Nach Strophosid (0,5 mg bis 1,0 mg) wie nach Digitoxin (1,0 mg) nimmt T_V durchschnittlich um 30 bis 40% ab. Das Maximum der T-Abflachung ist in allen Versuchsreihen im Mittel nach 48 Stunden erreicht. Es besteht keine Parallelität zwischen Größe der Glykosiddosis und Ausmaß der T-Abflachung; nur in den ersten Stunden nach Strophosid scheint die Abfallgeschwindigkeit bei der höheren Dosis größer zu sein. Nach drei Tagen nähert sich im Strophosid-Versuch die T-Höhe wieder dem Ausgangswert, während nach Digitoxin noch bis zum 7. Tag eine T-Abflachung von mehr als 20% bleibt; in der ungleichen Dauer der T-Abflachung spiegelt sich die verschieden starke Haftfestigkeit der beiden Glykoside im Myocard wider.

Die T-Veränderungen nach Dihydroergotamin und nach Belalofol fallen beim glykosidbehandelten Herzen gleich aus wie im Kontrollversuch. Daraus darf geschlossen werden, daß die glykosidbedingte T-Abflachung auf einer *direkten Wirkung der Glykoside auf das Myocard, unabhängig vom vegetativen Nervensystem*, beruht.

Die *Verkürzung der QT-Dauer* ist ein flüchtigeres und weniger empfindliches Kriterium der Glykosidwirkung als die T-Abflachung. Die *PQ-Dauer* zeigt bei den angewandten, therapeutischen Glykosiddosen überhaupt keine Veränderung.

Summary.

In several normal young men the alterations in the electrocardiogram were studied which followed the exhibition of single therapeutic doses of cardiac glycosides. The most sensitive criterion is a transient reduction in pulse rate which was obvious 1½-3 hours after Strophosid (0.25-1 mg.) and which was hardly noticeable any longer 24 hours after the exhibition of 1 mg. of Digitoxin. Apart from this, the most reliable indication of the glycoside effect is flattening of the T waves. The average reduction, by Strophosid (0.5-1 mg.) or Digitoxin (1 mg.), in the T vector (T_V) in the frontal plane, as calculated from 2 limb leads, was 30-40%; in all experiments the maximum reduction was observed after an average of 48 hours. No parallelism was found between the dose of the glycoside and the degree of flattening of T waves. Whereas after digitoxin a decrease of more than 20% in the height of the

T waves was encountered up to 7 days, after Strophosid the previous height was practically re-established on the third day. Dihydroergotamin and Bellafolin (the total alkaloids of belladonna) did not affect the changes of T waves resulting from the cardiac glycosides; from this observation the author concluded that the changes of T waves are due to a direct effect upon the myocardium and are independent of the vegetative nervous system.

Résumé.

Recherches sur les modifications de l'ecg. chez de jeunes sujets sains qui reçoivent des doses thérapeutiques de glycosides. Les critères les plus sensibles de l'action médicamenteuse sont ceux d'une bradycardie éphémère et d'une déformation de l'onde T. Pour cette dernière le maximum est atteint après 48 heures. Il n'y a pas de rapport entre le degré de la déformation de T et la dose du glycoside. Avec la digitoxine les déformations sont encore visibles au 7^e jour. Avec le strophoside elles disparaissent dès le 3^e jour.

Des épreuves pharmacodynamiques (dihydroergotamine et bellafoline) montrent que les déformations de T sont dues à l'action directe des glycosides sur le myocarde.

Literatur.

- Bromer, A. W., und H. L. Blumgart: J. A. M. A. 92, 204 (1929). — Caniggia, A., und G. Collini: Fol. Cardiol. 8, 111 (1949); zit. nach Excerpta med., Sect. VI, Vol. 4, Ref. Nr. 281 (1950). — Dearing, W. H., A. R. Barnes und H. E. Essex: Am. Heart J. 25, 648 (1943). — De Graff, A. C.: N. Y. State J. M. 46, 1803 (1946); zit. nach Excerpta med., Sect. VI, Vol. 1, Ref. Nr. 59 (1947). — Espeld, L. W. van: Arch., exp. Path. u. Pharm. 160, 375 (1931). — Evans, W., P. Dick und B. Evans: Brit. Heart J. 10, 103 (1948); zit. nach Year Book of Medicine, Chicago 1949, p. 559. — Geiger, A. J., L. F. Blaney und W. H. Druckemiller: Am. Heart J. 22, 230 (1941). — Glasser, A.: Cardiologia 12, 323 (1947/48). — Gold, H.: J. A. M. A. 132, 547 (1946). — Gold, H., N. T. Kwit und McK. Cattell: J. Pharm. and Exp. Ther. 69, 177 u. 70, 254 (1940). — Grünbaum, F.: Zschr. klin. Med. 116, 746 (1931). — Hadorn, W., und W. Frey: Cardiologia 2, 87 (1938). — Holzmänn, M.: Klinische Elektrokardiographie, Zürich 1945. — Lendle, L.: Hdb. exp. Pharm., Erg.bd. 1, Berlin 1935. — Lepeschkin, E.: Das Ekg., ein Handbuch..., Dresden u. Leipzig 1942. — Movitt, E. R.: Digitalis and Other Cardiotonic Drugs, New York 1946. — Nielsen, N. A.: Arch. int. Pharmacodynamie et Thér. 58, 478 (1938). — Nordenfält, O.: Acta med. Scand. Suppl. 119 (1941). — Okushima, K.: Arch. exp. Path. u. Pharm. 95, 258 (1922). — Pardee, H. E. B.: J. A. M. A. 75, 1258 (1920). — Rachmilewitz, M., und K. Braun: Am. Heart J. 27, 203 (1944). — Rothlin, E., R. Bircher und E. Suter: Helv. Physiol. Acta 5, 322 (1947). — Rothlin, E., und E. Suter: Helv. Physiol. Acta 5, 298 (1947). — Vesa, A.: Acta soc. med. fenn. «Duodecim», Ser. B, 26 (1939). — Wendt, L.: Arch. Kreisl.forsch. 8, 74 (1941).

